

551,417

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 10 月 14 日 (14.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/087938 A1(51) 国際特許分類⁷: C12P 17/18, C07D 471/20, A61K
31/438, A61P 43/00, 25/28, 25/18, 25/08, 25/22, 25/24,
25/20, 25/04, 11/06, 29/00, 1/04, 3/04, 9/10, 23/00, 3/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004416

(22) 国際出願日: 2004 年 3 月 29 日 (29.03.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-93595 2003 年 3 月 31 日 (31.03.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製
菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒
104-8002 東京都中央区京橋二丁目 4 番 1 6 号 Tokyo
(JP).

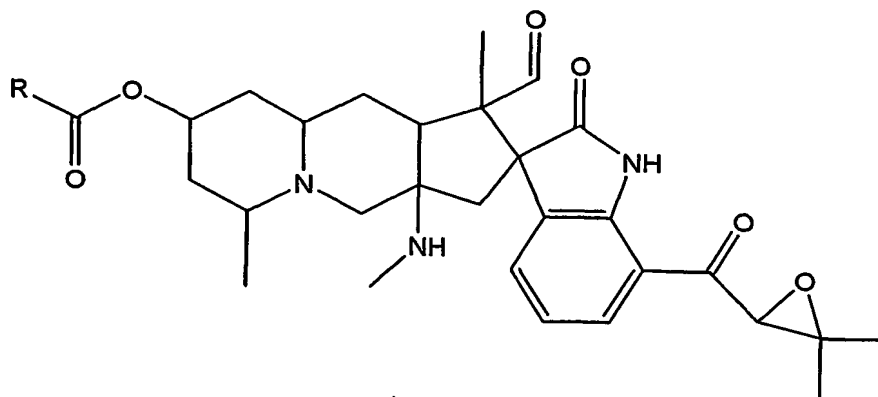
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 櫛田 伸明
(KUSHIDA, Nobuaki) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横
浜市 港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会
社 感染症研究所内 Kanagawa (JP). 渡部 直子 (WATAN-
ABE, Naoko) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市 港
北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 感染症研
究所内 Kanagawa (JP). 矢口 貴志 (YAGUCHI, Takashi)
[JP/JP]; 〒250-0852 神奈川県小田原市 栢山 7 8 8 番
地 明治製菓株式会社 微生物資源研究所内 Kanagawa(JP). 横山 史和 (TOKOYAMA, Fumikazu) [JP/JP]; 〒
222-8567 神奈川県横浜市 港北区師岡町 7 6 0 番
地 明治製菓株式会社 探索薬理研究所内 Kanagawa
(JP). 辻内 豪 (TSUJIUCHI, Go) [JP/JP]; 〒250-0852 神
奈川県小田原市 栢山 7 8 8 番地 明治製菓株式会
社 微生物資源研究所内 Kanagawa (JP). 奥田 多佳子
(OKUDA, Takako) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜
市 港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 感染
症研究所内 Kanagawa (JP).(74) 代理人: 小栗 昌平, 外 (OGURI, Shohei et al.); 〒107-
6013 東京都港区 赤坂一丁目 1 2 番 3 2 号 アーク森
ビル 1 3 階 栄光特許事務所 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES PF1270A, B AND C

(54) 発明の名称: 新規生理活性物質 PF 1 2 7 0 A、B および C 物質



(1)

(57) Abstract: Novel substances PF1270A, PF1270B and PF1270C represented by the following formula (1) or pharmacologically acceptable salts thereof; a process for producing the same; and a pharmaceutical composition comprising at least one thereof as an active ingredient. This PF1270 substance group exhibits a high affinity with histamine H₃ receptor, so that the use thereof as a novel histamine H₃ receptor ligand useful as a medicine is promising.

[続葉有]

WO 2004/087938 A1



NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

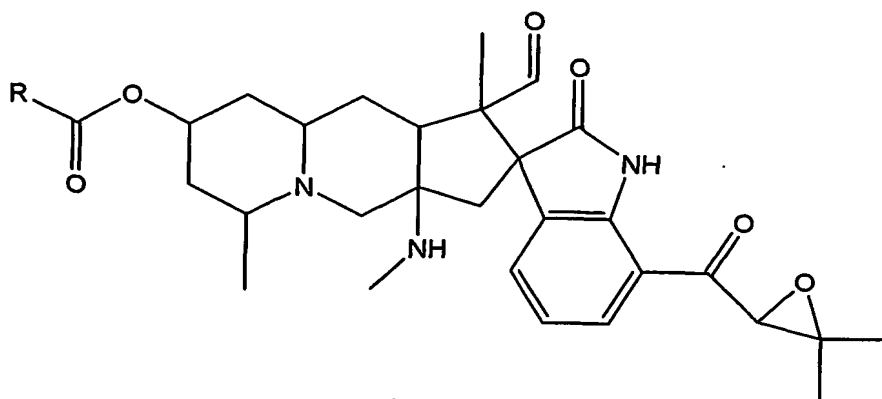
— 明細書とは別に規則 13 の 2 に基づいて提出された生物材料の寄託に関する表示。

添付公開書類：
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、下記の式 (1) で表される新規な PF1270A 物質、PF1270B 物質および PF1270C 物質またはそれらの薬理学的に許容される塩、およびそれらの製造法ならびにそれらの少なくとも 1 つを有効成分として含有する医薬組成物を提供する。本発明の PF1270 物質群はヒスタミン H_3 受容体に高い親和性を示し、医薬として有用な新規ヒスタミン H_3 受容体リガンドとして期待される。



明 細 書

新規生理活性物質PF1270A、BおよびC物質

<技術分野>

本発明は新規生理活性物質PF1270A、BおよびC物質またはそれらの塩、それらの製造法ならびにそれらを有効成分とする医薬組成物に関するものである。本発明の化合物はヒスタミン H_3 受容体に対して高い結合親和性を示す。従って、本発明の化合物はヒスタミン H_3 受容体に関連する疾病の治療あるいは予防に有用である。

<背景技術>

ヒスタミンは、生体組織に広く分布している生体アミンの一つである。その薬理作用は細胞表面に存在するヒスタミン受容体を介して細胞内に伝達される。これまでにヒスタミン受容体として、ヒスタミン H_1 、 H_2 および H_3 受容体が知られていた[AshおよびSchild, Br. J. Pharmac. Chemother., 27巻、427-439頁、1966年、Blackら、Nature、236巻、385-390頁、1972年、Arrangら、Nature、302巻、832-837頁、1983年]。また、近年になり H_4 受容体の発見が報告され[Odaら、J. Biol. Chem、275巻、36781-36786頁、2000年]、現在もヒスタミン受容体およびそのリガンドに関して様々な研究が行われている。

このうち、ヒスタミン H_3 受容体は自己受容体としてヒスタミンの合成や遊離を調節していることが明らかになっており[Arragら、Neuroscience、15巻、533-562頁、1985年、Arragら、Neuroscience、23巻、149-157頁、1987年]、選択的アゴニストとして(R)-アルファ-メチルヒスタミン、アンタゴニストとしてチオペラミドが知られている[Arrangら、Nature、327巻、117-123頁、1987年]。さらにヒスタミン H_3 受容体は、脳内においてセロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンなど様々な神経伝達物質の遊離をコントロールするヘテロ受容体としての機能を有していることが報告されている[Schlickerら、Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 337巻、588-590頁、1988年、Schlickerら、Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 340巻、633-638頁、

1989年、Schlickerら、J. Neural Transm.、93巻、1-10頁、1993年]。また、ヒスタミン H_3 受容体は心筋の虚血時などにおけるノルエピネフリンやカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)の遊離にも関与していることが報告されている[Imamuraら、Circ. Res.、78巻、475-481頁、1996年、Imamuraら、Circ. Res.、78巻、863-869頁、1996年]。

これまでにヒスタミン H_3 受容体リガンドとしていくつかの化合物が見出され、医薬への応用が試みられている。例えば、ヒスタミン H_3 受容体アンタゴニストであるGT-2331では、注意欠陥多動性障害(ADHD)を適応症とする臨床試験が行われている[TozerおよびKalindjian、Exp. Opin. Ther. Patents、10巻、1045-1055頁、2000年]。また、ヒスタミン H_3 受容体アゴニストであるBP-2. 94は、喘息を適応疾患として臨床試験中である[Fozard、Curr. Opin. Investig. Drugs、1巻、86-89頁、2000年]。

この他に、特開平6-87742号公報ではヒスタミン H_3 受容体アンタゴニストが偏頭痛剤、催眠剤、麻酔剤、精神安定剤、鎮静剤、抗不安剤、抗喘息剤、抗気管支炎剤、皮膚または目の抗炎症剤または胃の抗潰瘍剤などとして利用できることが期待されると記載されている。また国際公開W020016865号、国際公開W09905115号、国際公開W09905141号、国際公開W09905141号などでは肥満、II型糖尿病、てんかん、睡眠障害、うつ、アルツハイマー病などの治療薬としてヒスタミン H_3 受容体リガンドが使用できる可能性があるとして記載されている。

これまでにヒスタミン H_3 受容体リガンドを天然物から探索した例として、海綿から単離されたVerongamineが報告されている[Mierzwaら、J. Nat. Prod.、57巻、175-177頁、1994年]。Verongamineも含め、従来のヒスタミン H_3 受容体リガンドの多くはヒスタミンの母核であるイミダゾール骨格を有している。しかし、本願発明のPF1270A、BおよびC物質は、イミダゾール骨格を有さない、新規なヒスタミン H_3 受容体リガンドである。なお、本発明化合物と構造的に関連ある微生物産物としては、寄生虫病の治療および予防に有用なものとして報告されたMarcfortine Aなどが知られている[Polonskyら、J. Chem. Soc. Chem. Commun.、601-602頁、1980年、米国特許第4, 866, 060号]。しかしながら、本願発明の化合物は、これまで報告された既知の化合物とは

構造が異なる新規物質である。

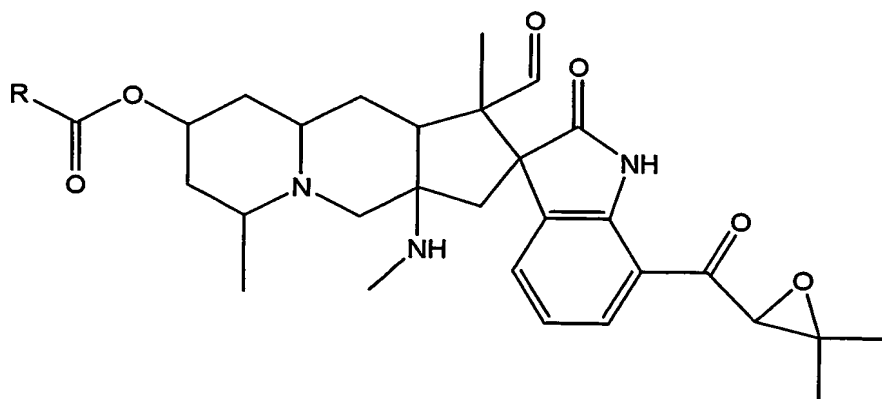
本発明の目的は、ヒスタミン H_3 受容体が関与する各種疾病の治療あるいは予防に有用な新規ヒスタミン H_3 受容体リガンドを提供することにある。

<発明の開示>

本発明者らは、上記の考えに基づき、より有効で且つ安全な新規ヒスタミン H_3 受容体リガンドを見出すべく、微生物産物から新規化合物を探索した。そして本発明者らが土壌より新たに分離したPF1270株と命名したペニシリウム属の一菌株 (*Penicillium waksmanii* PF1270) の培養物中にヒスタミン H_3 受容体リガンドが生産、蓄積されることを見出した。さらにこれらの活性物質が下記の式(1)で表される化学構造を有することを見出し、新規な物質であることを確認して、本物質をPF1270A物質、PF1270B物質およびPF1270C物質と命名した。これらの知見に基づいて、本発明を完成した。

すなわち、本発明は下記の新規生理活性物質PF1270A物質、PF1270B物質およびPF1270C物質またはそれらの薬理学的に許容される塩を提供するものである。

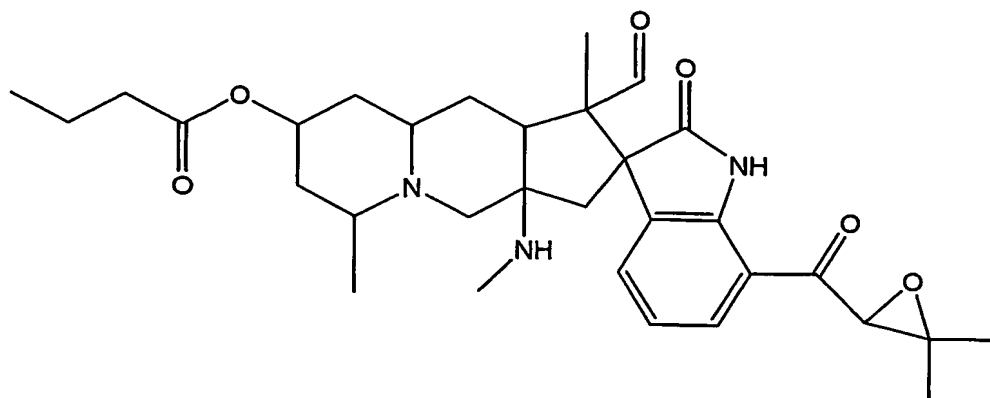
式 (1)



(1)

[式中、Rは、メチル基、エチル基またはプロピル基を表す。]
で表される化合物または薬理学的に許容されるその塩。

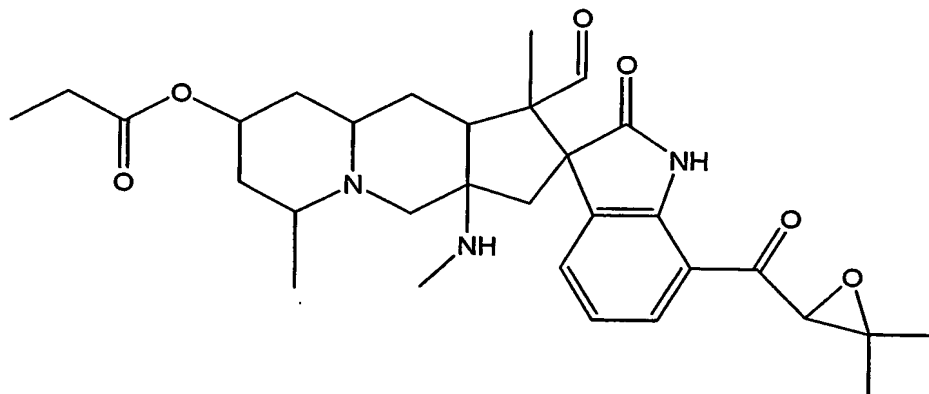
式 (2)



(2)

で表されるPF1270A物質または薬理学的に許容されるその塩。

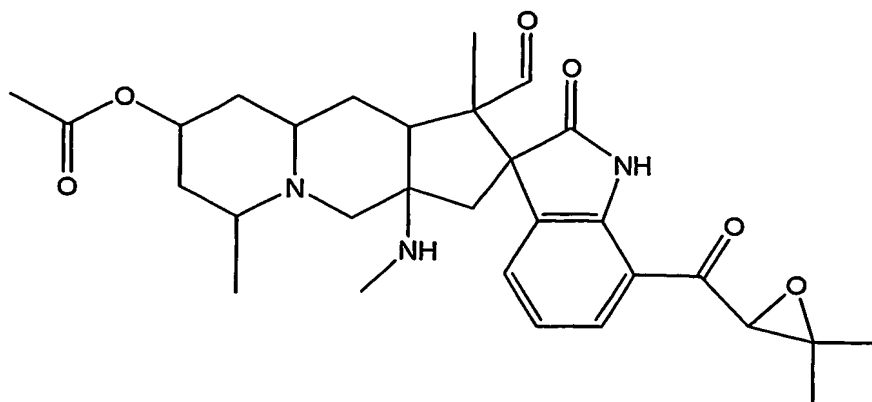
式 (3)



(3)

で表されるPF1270B物質または薬理学的に許容されるその塩。

式 (4)



(4)

で表されるPF1270C物質または薬理学的に許容されるその塩。

また、本発明は、ペニシリウム属に属し、PF1270A物質、PF1270B物質およびPF1270C物質を生産する能力を有する菌を培養し、その培養物よりPF1270A、BおよびC物質を採取することを特徴とするPF1270A、BおよびC物質の製造法。

さらに、PF1270A物質、PF1270B物質およびPF1270C物質を生産する特性を有し、独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センターに、受託番号FERM BP-08610として寄託されたPF1270株およびその変異株、およびPF1270A、BおよびC物質ならびにそれらの薬理学的に許容される塩の少なくとも1つを有効成分とする医薬組成物。

<発明を実施するための最良の形態>

本発明の第1の要旨とするところは、式(2)で表され、下記の理化学的性状を有する新規ヒスタミン_{H3}受容体リガンド、PF1270A物質にある。

1. PF1270A物質の理化学的性状

(1) 色および性状：黄白色粉末

(2) 分子式： $C_{32}H_{43}N_3O_6$

(3) マススペクトル (HRFAB-MS)：実測値 566.3224 (M+H)⁺

計算値 566.3230

(4) 融点：173～175℃

(5) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} = +75.0^\circ$ (c 1.0, CH_3CN)

(6) 紫外線吸収スペクトル $[\lambda_{\text{max}} \text{ nm } (\epsilon)]$:

CH_3CN 溶液 202 (25200), 228 (18800), 246 (24600), 334 (9030)

CH_3CN -1N HCl溶液 (10:1) 201 (24800), 227 (19000), 245 (24100), 330 (8970)

CH_3CN -1N NaOH溶液 (10:1) 204 (25900), 228 (18500), 246 (24000), 331 (8830)

(7) 赤外線吸収スペクトル $[\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} (\text{KBr})]$:

3384, 2934, 1721, 1674, 1601, 1445, 1381, 1254, 1184, 1090, 1069, 764

(8) ^1H -NMRスペクトル (400 MHz, CDCl_3)

δ (ppm) : 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.14 (3H, s), 1.14 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.20 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.50 (1H, br t, $J = 12.9$ Hz), 1.61 (3H, s), 1.67 (1H, sext, $J = 7.3$ Hz), 1.67 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.98 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 2.00 (1H, m), 2.13 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 2.25 (3H, s), 2.30 (2H, td, $J = 7.3, 3.1$ Hz), 2.34 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 13.7, 2.9$ Hz), 2.79 (1H, br t, $J = 9.8$ Hz), 3.01 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.07 (1H, br t, $J = 6.3$ Hz), 4.05 (1H, s), 5.10 (1H, br t, $J = 2.4$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.35 (1H, s), 9.64 (1H, br s)

(9) ^{13}C -NMRスペクトル (100 MHz, CDCl_3)

δ (ppm) : 201.9, 194.7, 182.1, 173.1, 143.0, 134.5, 134.2, 127.4, 121.8, 117.2, 68.0, 64.2, 62.7, 61.5 (x2), 58.7, 56.7, 53.9, 50.6, 47.0, 44.8, 37.8, 36.8, 35.5, 30.5, 29.2, 24.3, 18.6, 18.4, 17.9, 13.7, 13.2

(10) 溶解性 : クロロホルム、メタノールに可溶、水に難溶。

本発明の第2の要旨とするところは、式(3)で表され、下記の理化学的性状を有する新規ヒスタミン H_3 受容体リガンド、PF1270B物質にある。

2. PF1270B物質の理化学的性状

(1) 色および性状 : 黄白色粉末

(2) 分子式 : $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6$

(3) マススペクトル (HRFAB-MS) : 実測値 552.3077 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

計算値 552.3073

(4) 融点 : 176~178°C

(5) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} = +82.8^\circ$ (c 1.0, CH_3CN)(6) 紫外線吸収スペクトル $[\lambda_{\text{max}} \text{ nm } (\epsilon)]$: CH_3CN 溶液 201 (23800), 228 (17200), 246 (22400), 334 (8110) CH_3CN -1N HCl溶液 (10:1) 201 (23800), 227 (17400), 245 (21800), 331 (8060) CH_3CN -1N NaOH溶液 (10:1) 205 (26100), 228 (17100), 245 (21800), 331 (8010)(7) 赤外線吸収スペクトル $[\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} (\text{KBr})]$:

3411, 2942, 1728, 1673, 1603, 1450, 1381, 1255, 1188, 1092, 1069, 762

(8) ^1H -NMRスペクトル (400 MHz, CDCl_3)

δ (ppm) : 1.13 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.15 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.21 (1H, m), 1.25 (3H, s), 1.50 (1H, br t, $J = 13.0$ Hz), 1.60 (3H, s), 1.66 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.97 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 1.99 (1H, m), 2.13 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 2.25 (3H, s), 2.34 (2H, qd, $J = 7.3, 2.7$ Hz), 2.34 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 13.7, 3.4$ Hz), 2.81 (1H, br t, $J = 9.3$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.06 (1H, br t, $J = 6.4$ Hz), 4.05 (1H, s), 5.08 (1H, br t, $J = 2.9$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.33 (1H, s), 9.65 (1H, br s)

(9) ^{13}C -NMRスペクトル (100 MHz, CDCl_3)

δ (ppm) : 201.9, 194.7, 182.1, 173.9, 143.0, 134.5, 134.2, 127.4, 121.8, 117.2, 68.2, 64.2, 62.7, 61.5 (x2), 58.7, 56.7, 53.9, 50.5, 47.0, 44.8, 37.8, 35.4, 30.5, 29.2, 28.1, 24.3, 18.6, 17.9, 13.2, 9.1

(10) 溶解性 : クロロホルム、メタノールに可溶、水に難溶。

本発明の第3の要旨とするところは、式(4)で表され、下記の理化学的性状を有する新規ヒスタミン H_3 受容体リガンド、PF1270C物質にある。

3. PF1270C物質の理化学的性状

(1) 色および性状 : 黄白色粉末

(2) 分子式 : $C_{30}H_{39}N_3O_6$

(3) マススペクトル (HRFAB-MS) : 実測値 538.2917 (M+H)⁺

計算値 538.2917

(4) 融点 : 187~189°C

(5) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} = +79.6^\circ$ (*c* 1.0, CH₃CN)

(6) 紫外線吸収スペクトル [λ_{\max} nm (ϵ)] :

CH₃CN溶液 199 (20700), 228 (13300), 247 (17700), 334 (6380)

CH₃CN-1N HCl溶液 (10:1) 199 (21600), 228 (13400), 245 (17200), 331 (6350)

CH₃CN-1N NaOH溶液 (10:1) 203 (24400), 228 (13300), 246 (17300), 331 (6330)

(7) 赤外線吸収スペクトル [ν_{\max} cm⁻¹ (KBr)] :

3382, 2964, 1732, 1676, 1605, 1453, 1381, 1250, 1190, 1103, 1069, 758

(8) ¹H-NMRスペクトル (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) : 1.14 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.14 (3H, s), 1.21 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.50 (1H, br t, J= 12.7 Hz), 1.61 (3H, s), 1.67 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.96 (1H, d, J= 13.4 Hz), 1.98 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.13 (1H, d, J= 13.4 Hz), 2.25 (3H, s), 2.34 (1H, d, J= 11.0 Hz), 2.49 (1H, dd, J= 13.4, 2.9 Hz), 2.82 (1H, br t, J= 9.5 Hz), 3.00 (1H, d, J= 11.0 Hz), 3.06 (1H, br t, J= 6.1 Hz), 4.05 (1H, s), 5.07 (1H, s), 7.16 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.76 (1H, d, J= 7.6 Hz), 7.94 (1H, d, J= 7.6 Hz), 9.34 (1H, s), 9.64 (1H, br s)

(9) ¹³C-NMRスペクトル (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) : 201.9, 194.7, 182.1, 170.6, 143.0, 134.5, 134.3, 127.4, 121.8, 117.2, 68.4, 64.2, 62.7, 61.5 (x2), 58.7, 56.7, 53.9, 50.5, 47.0, 44.7, 37.8, 35.3, 30.5, 29.2, 24.3, 21.5, 18.6, 17.9, 13.1

(10) 溶解性 : クロロホルム、メタノールに可溶、水に難溶。

本発明化合物は、塩として存在することができ、そのような塩としては例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との塩あるいは酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸などの有機酸との塩などが挙げられる。

本発明の第4の要旨とするところは、ペニシリウム属に属して且つ前記の式(2)に示されるPF1270A物質、式(3)に示されるPF1270B物質および式(4)に示されるPF1270C物質を生産する菌を培養し、その培養物からPF1270A、BおよびC物質を採取することを特徴とする、PF1270A、BおよびC物質の製造法である。

上記のPF1270A、BおよびC物質の生産菌としては、例えば本発明者らが新たに分離したPF1270株が挙げられる。なお、本発明で用いられるPF1270A、BおよびC物質の生産菌は、本明細書に記載の特定の微生物に限定されるものではなく、PF1270A、BおよびC物質を生産する能力を有している菌であればPF1270A、BおよびC物質生産菌としていずれを用いてもよい。使用できる微生物の好適な例としては、PF1270株、あるいはこれらの菌株の継代培養株、人工変異株ならびに自然変異株、遺伝子組換え株などが挙げられる。PF1270株の菌学的性状は以下の通りである。

4. PF1270株の菌学的性状

(1) 各種培地上での性状

ツアペック酵母エキス寒天培地上での生育は良好で、25℃、7日間で18～26 mmのコロニーとなる。灰緑色、ビロード状、平坦、厚く密な菌糸層からなり、分生子を豊富に形成する。裏面は濃黄色となる。麦芽エキス寒天培地上での生育はやや抑制的で、25℃、7日間で17～19 mmのコロニーとなる。灰緑色、ビロード状、平坦、緩やかな菌糸層からなり、分生子を豊富に形成する。裏面は濃黄色となる。37℃の培養ではどの培地でも生育しない。

(2) 形態的性状

ペニシリは単輪生もしくは複輪生、フィアライドはアンプル型、6～8 x 1.5～2 μm である。分生子は球形～亜球形、2～3 μm 、表面は滑面となる。

以上の菌学的性状より本菌株を*Penicillium waksmanii*と同定した。同定のための参考文献としてThe genus *Penicillium* and its teleomorphic states *Eupenicillium* and *Talaromyces* (John I. Pitt著、Academic Press社、London、1979年)を使用した。なお、本菌株は以下のように独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センターにFERM BP-08610として寄託されている。

①寄託機関：国際寄託機関、独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センター

住所： 日本国茨城県つくば市東1丁目1番地1中央第6（郵便番号305-8566）

②寄託日： 原寄託日：2003年2月24日

移管請求日：2004年2月3日（2002年2月24日に寄託されたFERM P-19225号より移管）

③寄託番号：FERM BP-08610

5. PF1270A、BおよびC物質生産菌の培養法

本発明の方法では、ペニシリウム属に属するPF1270株を、通常の微生物が利用し得る栄養物を含有する培地で培養する。

栄養源としては、従来カビの培養に利用されている公知のものが使用できる。例えば、炭素源としては、グルコース、シュクロース、水飴、デキストリン、澱粉、グリセロール、糖蜜、動植物油などを使用し得る。また、窒素源としては、大豆粉、大豆粕、小麦胚芽、コーン・ステープ・リカー、綿実粕、肉エキス、ペプトン、酵母エキス、硫酸アンモニウム、硝酸ナトリウム、尿素などを使用し得る。その他必要に応じてナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、コバルト、塩素、リン酸、硫酸およびその他のイオンを生成することができる無機塩類を添加することは有効である。また、菌の発育を助け、PF1270A、BおよびC物質の生産を促進するような有機および無機物を適当に添加することができる。

培養法としては、好氣的条件での培養法、特に静置培養法が最も適している。培養に適当な温度は20～30℃であるが、多くの場合25℃付近で培養する。PF1270A、BおよびC物質の生産は、培地や培養条件によって異なるが、静置培養、振盪培養、ジャー(Jar)培養のいずれにおいても、通常2～20日間でその蓄積が最高に達する。培養物中のPF1270A、BおよびC物質の蓄積が最高になった時に培養を停止し、培養物から目的物質を単離、精製する。

6. PF1270A、BおよびC物質の精製法

本発明によって得られるPF1270A、BおよびC物質は、上記の理化学的性状を有するので、その性状に従って培養物から精製することが可能である。例えば、有機溶媒を

用いて培養物よりPF1270A、BおよびC物質を抽出した後、吸着剤を用いた吸脱着法、ゲル濾過剤を用いた分子分配法、適当な溶剤からの再結晶法などを用いて精製することが可能である。

例えば、活性成分を含む培養物を吸着剤DIAION HP20(三菱化学社製)で処理して、活性成分を吸着させる。ついで、アセトン、水などの溶媒で溶出し、溶出液を減圧濃縮することで溶媒を留去し、水溶液とする。この水溶液を酢酸エチルにより抽出し、抽出液を減圧濃縮し、抽出物を少量のクロロホルム、メタノールなどの有機溶媒に溶解してシリカゲルカラムに付し、クロロホルム/メタノール、ヘキサン/酢酸エチルなどの溶媒系でカラムクロマトグラフィーを行う。その後、アセトニトリル/燐酸などの溶媒系で分取HPLCを行い、さらにクロロホルム/メタノール、ヘキサン/酢酸エチルなどの溶媒系で分取薄層クロマトグラフィーを行うことにより、PF1270A、BおよびC物質を単離、精製することができる。さらに、ヘキサン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトン、メタノール、水などの溶剤を単一、もしくは適宜組み合わせることで再結晶化することが可能である。

本発明のPF1270A、BおよびC物質は、後記の試験例に示すようにヒスタミン H_3 受容体リガンドであり、ヒトを含む動物に医薬として投与することが有用である。本発明の化合物であるPF1270A、BおよびC物質は、ヒスタミン H_3 受容体に対して高い結合親和性を有することから、抗痴呆薬、抗ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder、注意欠陥移動性障害) 薬、抗てんかん薬、抗不安薬、抗統合性失調症薬、抗うつ薬、睡眠障害改善薬、鎮痛薬、偏頭痛治療薬、抗喘息薬、抗炎症薬、抗潰瘍薬、抗肥満薬、心筋梗塞予後改善薬、催眠剤、麻酔剤、II型糖尿病治療薬等の治療剤あるいは予防剤として有用である。

本発明のPF1270A、BおよびC物質を医薬として投与する場合、種々の投与形態または使用形態に合わせて、常法に従い製剤化する。

経口投与のための製剤としては、錠剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、舌下剤などが挙げられる。また非経口投与のための製剤としては、注射剤、経皮吸収剤、吸入剤、座剤などが挙げられる。製剤化に際しては、界面

活性剤、賦形剤、安定化剤、湿潤剤、崩壊剤、溶解補助剤、等張剤、緩衝剤、着色剤、着香料などの医薬用添加剤を適宜使用する。

医薬としての投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路により異なるが、ヒトに経口投与する場合には、成人一人当たり一日に0.02～200 mg/kg、静脈内投与の場合には同じく0.01～100 mg/kgの範囲内で投与する。

<実施例>

以下に本発明の実施例および試験例を示すが、本発明はこれに限定されるものではなく、ここに示さなかった変法あるいは修飾手段の全てを包括する。

実施例 1

1. PF1270A、BおよびC物質生産菌の培養

種培地として、でんぷん2.0%、ブドウ糖1.0%、ポリペプトン 0.5%、小麦胚芽 0.6%、酵母エキス 0.3%、大豆粕 0.2%および炭酸カルシウム 0.2% の組成からなる培地（殺菌前pH7.0）を用いた。また、生産培地としては、充分吸水した米に大豆粕2.5%を添加した固形培地を用いた。

前記の種培地20 mLを分注した100 mL容三角フラスコを120℃で15分間殺菌し、これにPF1270株（FERM P-19225）の斜面寒天培養の1白金耳を植菌後、25℃で3日間振とう培養した。次いで、生産培地100 gを分注した500 mL容三角フラスコを120℃で15分間殺菌し、これに上記種培養液を3 mLずつ植菌し、よく攪拌後、25℃で14日間静置培養した。得られた培養物10 kgを67%アセトン水20 Lで抽出し、抽出液を減圧濃縮してアセトンを留去した。

2. PF1270A、BおよびC物質の精製

得られた水溶液6.5 Lを1N水酸化ナトリウム溶液でpH 7に調整後、吸着剤DIAION HP20（三菱化学社製）のカラム（内径60 mm×200 mm）を通過させ、活性成分を吸着させた後、水3 Lおよび50%アセトン水3 Lで洗浄後、アセトン3 Lで活性成分を溶出した。そこに水3 Lを加え、減圧濃縮によりアセトンを留去した水溶液を1N水酸化ナトリウム溶液でpH 9に調整後、酢酸エチル3 Lで抽出した。酢酸エチル層を減圧濃縮して3.7

gの粗抽出物を得た。得られた粗抽出物をメタノール50 mLに溶解し、18 gのシリカゲル(ワコーゲル C-300、和光純薬社製)を加えた後、減圧下でメタノールを留去し、粗抽出物をシリカゲルに均一に吸着させた。これをガラスフィルター上のシリカゲル(ワコーゲル C-300、和光純薬社製)37 gに重層してヘキサン/酢酸エチル溶液(酢酸エチル濃度が10、50、70、100%をそれぞれ500 mL)で溶出し、活性成分を含む画分を集めて減圧濃縮し、PF1270A、BおよびC物質を含む残渣を1.2 g得た。

得られた残渣をメタノール20 mLに溶解し、6.0 gのシリカゲル(ワコーゲル C-300、和光純薬社製)を加えた後、減圧下でメタノールを留去し、粗抽出物をシリカゲル(ワコーゲル C-300、和光純薬社製)に均一に吸着させた。これをガラスフィルター上のシリカゲル(ワコーゲル C-300、和光純薬社製)12 gに重層し、ヘキサン/酢酸エチル溶液(酢酸エチル濃度が10、20、30、40、50、60、70%をそれぞれ300 mL)で溶出し、活性成分を含む画分を集めて減圧濃縮し、PF1270A、BおよびC物質を含む残渣1.0 gを得た。

得られた残渣をクロロホルム/メタノール=50/1の溶液で充填したシリカゲルカラム(ワコーゲル C-300、内径40 mm×160 mm、和光純薬社製)に付し、クロロホルム/メタノール=50/1で溶出し、活性成分を含む画分を集めて減圧濃縮し、少量のメタノールを加えた。その際、PF1270A物質を含むメタノール可溶分154.0 mgとPF1270A、BおよびC物質を含む析出物128.0 mgを得た。

PF1270A物質を含むメタノール可溶分を用い、ヘキサン/酢酸エチル(1:10)溶液を展開溶媒とする分取薄層クロマトグラフィー(キーゼルゲル60、0.5 mm、メルク社製)を行い、黄白色粉末状のPF1270A物質72.3 mgを得た。

PF1270A、BおよびC物質を含む析出物を少量のアセトニトリルに溶解し、アセトニトリル/0.005%リン酸= 22/78の溶液で充填したHPLC(カラム：イナートシルODS-2、内径20 mm×250 mm、ジューエルサイエンス社製)に注入し、アセトニトリル/0.005%リン酸= 22/78の溶液で溶出した。活性成分を含む画分を集めてアセトニトリルを減圧下留去し、1N水酸化ナトリウム溶液でpH 9に調整後、酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮して黄白色粉末状のPF1270A物質70.2 mg、PF1270B物質を含む残渣22.1 mgおよび

PF1270C物質を含む残渣10.6 mgを得た。

PF1270B物質を含む残渣を用い、ヘキサン／酢酸エチル(1:5)溶液を展開溶媒とする分取薄層クロマトグラフィー(キーゼルゲル60、0.5 mm、メルク社製)を行い、黄白色粉末状のPF1270B物質17.0 mgを得た。

PF1270C物質を含む残渣を用い、ヘキサン／酢酸エチル(1:5)溶液を展開溶媒とする分取薄層クロマトグラフィー(キーゼルゲル60、0.5 mm、メルク社製)を行い、黄白色粉末状のPF1270C物質6.0 mgを得た。

本発明により得られるPF1270A、BおよびC物質はヒスタミン H_3 受容体に対し、親和性を有する。PF1270A、BおよびC物質のヒスタミン H_3 受容体に対する親和性をヒスタミン H_3 受容体リガンドであるN $^{\alpha}$ -メチルヒスタミンの結合阻害試験により調べた。

試験例 N $^{\alpha}$ -メチルヒスタミン結合阻害活性

ラット前脳を10倍量の0.32 Mシュクロース液中でテフロン-ガラスホモジナイザーを用いてホモジナイズし、得られたホモジネートを1000 x gで10分間遠心分離した。上清を39000 x gで20分間遠心分離し、沈査を得た。この沈査をアッセイ緩衝液(50 mM トリス (pH 7.4), 5 mM EDTA)にて遠心洗浄した。この操作をさらに2回行い、最終的に得られた膜面分をヒスタミン H_3 受容体膜面分とした。

結合阻害実験は、得られた膜面分と放射性のリガンドである $[^3H]$ N $^{\alpha}$ -メチルヒスタミン(パーキンエルマーライフサイエンス社製)を用いて行った。PF1270A、BあるいはC物質存在下、アッセイ緩衝液150 μ L中に膜面分(タンパク量55 μ g)と終濃度1 nMの $[^3H]$ N $^{\alpha}$ -メチルヒスタミン(82.0 Ci/mmol)を加えて、室温で60分間インキュベーションした。0.3%ポリエチレンイミンでコートしたユニフィルター GF/Bフィルター(パーキンエルマー社製)で濾過し、200 μ Lのアッセイ緩衝液で3回洗浄した。50°Cで1時間乾燥後、シンチレーターとしてマイクロシンチ-20(パーキンエルマー社製)を30 μ Lを添加し、放射活性をトップカウント(パーキンエルマー社製)を用いて計測した。非特異的結合は、大過剰のチオペラミド(終濃度10 μ M)を加えることにより決定した。PF1270A、BあるいはC物質存在下でのN $^{\alpha}$ -メチルヒスタミンの結合阻害率は以下の式によって算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{被験化合物存在下での全結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{被験化合物非存在下での全結合量} - \text{非特異的結合量}} \right) \times 100$$

上記の方法により、PF1270A、BおよびC物質のN^α-メチルヒスタミン結合阻害率を測定し、50%阻害する濃度(IC₅₀)をN^α-メチルヒスタミン結合阻害活性とした結果を表1に示す。

表1 PF1270A、BおよびC物質のN^α-メチルヒスタミン結合阻害活性

化合物名	IC ₅₀ (μg/mL)
PF1270A	0.047
PF1270B	0.22
PF1270C	0.41

本発明のPF1270A、BおよびC物質は、表1に示したようにヒスタミンH₃受容体に対して強い親和性を有し、ヒスタミンH₃受容体リガンドであることが示された。

本発明を詳細にまた特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明らかである。

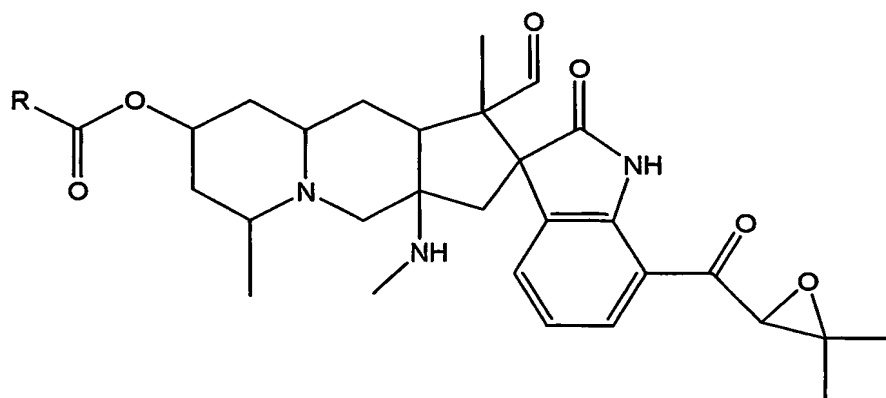
本出願は、2003年3月31日出願の日本特許出願（特願2003-093595）に基づくものであり、その内容はここに参照として取り込まれる。

<産業上の利用可能性>

本発明のPF1270A、BおよびC物質は、試験例に示したように、ヒスタミンH₃受容体親和性を有しており、これらを有効成分とする薬剤はヒスタミンH₃受容体が関与する各種疾病の治療あるいは予防に有用である。

請 求 の 範 囲

1. 式 (1)

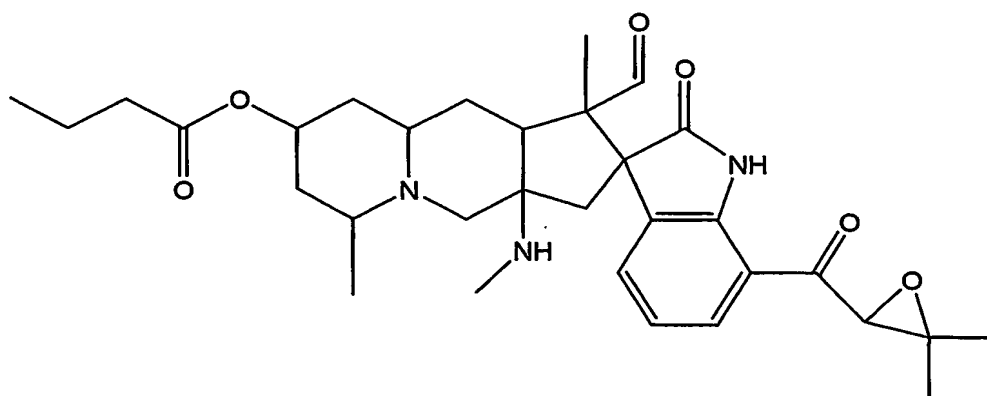


(1)

[式中、Rは、メチル基、エチル基またはプロピル基を表す。]

で表される化合物または薬理学的に許容されるその塩。

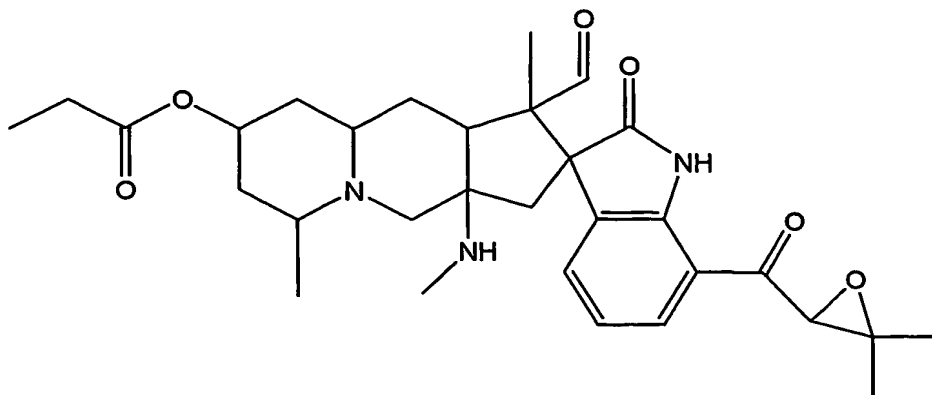
2. 式 (2)



(2)

で表されるPF1270A物質または薬理学的に許容されるその塩。

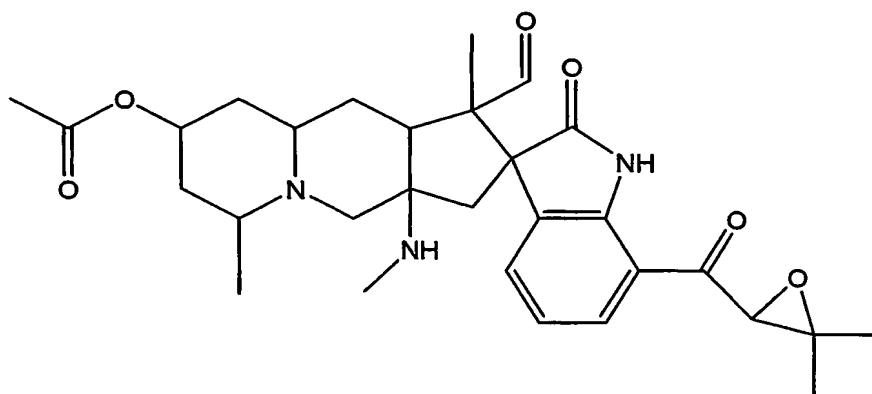
3. 式 (3)



(3)

で表されるPF1270B物質または薬理学的に許容されるその塩。

4. 式 (4)



(4)

で表されるPF1270C物質または薬理学的に許容されるその塩。

5. ペニシリウム属に属するPF1270A物質、PF1270B物質およびPF1270C物質を生産する能力を有する菌を培養し、その培養物よりPF1270A、BおよびC物質を採取することを特徴とする請求項1記載のPF1270A、BおよびC物質の製造法。

6. 請求項1記載のPF1270A物質、PF1270B物質およびPF1270C物質を生産する特性を有し、独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センターに、受託番号FERM BP-08610として寄託されたペニシリウム属に属するPF1270株およびその変異株。

7. 請求項1記載のPF1270A物質、PF1270B物質およびPF1270C物質ならびにそれらの薬理学的に許容される塩の少なくとも1つを有効成分とする医薬組成物。

出願人又は代理人の書類記号 P04766900	国際出願番号 PCT/JP2004/004416
----------------------------	-----------------------------

寄託された微生物に関する表示
〔PCT規則13の2〕

A. 以下に示される表示は、明細書中に言及されている微生物に関するものである。

_____ 10 _____ 頁、 _____ 1~6 _____ 行

B. 寄託の表示

他の寄託が別紙に記載されている ☐

寄託機関の名称

独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センター

寄託機関のあて名（郵便番号及び国名を含む）

日本国茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6(郵便番号305-8566)

寄託の日付

平成16年(2004)2月3日

受託番号

FERM BP-08610

C. 追加の表示（該当しない場合には記載しない）

この情報は別紙に続いている ☐

ヨーロッパ特許条約施行規則28(3)の規定に基づき、
微生物が、請求人により推薦された専門家にのみ、
試料分譲されることを可能とすることを、出願人は希望する

D. この表示を行うための指定国（すべての指定国のために行わない場合）

EP

E. 追加事項の表示の届出（該当しない場合には記載しない）

下記の表示は後に国際事務局に届け出る予定である。（例えば「受託番号」のように表示事項を明記する）

受理官庁記入欄

☒ この用紙は国際出願とともに受理した

権限のある職員

銀 司

国際事務局記入欄

☐ この用紙が国際事務局に受理された日

15 APR 2004

権限のある職員

蓮池睦人

出願人又は代理人の書類記号	P04766900	国際出願番号	PCT/JP 2004/004416
---------------	-----------	--------	--------------------

寄託された微生物に関する表示
(PCT規則13の2)

A. 以下に示される表示は、明細書中に言及されている微生物に関するものである。	
10 頁、	1~6 行
B. 寄託の表示	
他の寄託が別紙に記載されている <input type="checkbox"/>	
寄託機関の名称	
独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センター	
寄託機関のあて名(郵便番号及び国名を含む)	
日本国茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6(郵便番号305-8566)	
寄託の日付	受託番号
平成16年(2004)2月3日	FERM BP-08610
C. 追加の表示(該当しない場合には記載しない)	
この情報は別紙に続いている <input type="checkbox"/>	
オーストラリア特許法施行規則3.25の規定に基づき、 本願に関し、フタペスト条約に従って寄託された物質の試料は、 本願の特許付与の前、又は本願の失効、取下げ若しくは拒絶の前にのみ、 本発明に利害関係の無い熟練した名宛人であり、試料の提供をオーストラリア特許庁長官に 要求した者によって任命された者に対してのみ行われるものとする。	
D. この表示を行うための指定国(すべての指定国のために行わない場合)	
AU	
E. 追加事項の表示の届出(該当しない場合には記載しない)	
下記の表示は後に国際事務局に届け出る予定である。(例えば「受託番号」のように表示事項を明記する)	

受理官庁記入欄
<input checked="" type="checkbox"/> この用紙は国際出願とともに受理した
権限のある職員
田 司

様式PCT/RO/134 (1992年7月)

国際事務局記入欄
<input type="checkbox"/> この用紙が国際事務局に受理された日
15 APR 2004
権限のある職員
蓮池睦人

出願人又は代理人の書類記号 PO4766900	国際出願番号 PCT/JP 2004/004416
----------------------------	------------------------------

寄託された微生物に関する表示
〔PCT規則13の2〕

A. 以下に示される表示は、明細書中に言及されている微生物に関するものである。

10 頁、 1~6 行

B. 寄託の表示

他の寄託が別紙に記載されている ☐

寄託機関の名称

独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センター

寄託機関のあて名（郵便番号及び国名を含む）

日本国茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6(郵便番号305-8566)

寄託の日付

平成16年(2004)2月3日

受託番号

FERM BP-08610

C. 追加の表示（該当しない場合には記載しない）

この情報は別紙に続いている ☐

カナダ特許法サブセクション104(4)及び
同特許法規則160(4)の規定に基づき、
微生物が、請求人により推薦された専門家にのみ、
試料分譲されることを可能とすることを、出願人は希望する

D. この表示を行うための指定国（すべての指定国のために行わない場合）

CA

E. 追加事項の表示の届出（該当しない場合には記載しない）

下記の表示は後に国際事務局に届け出る予定である。（例えば「受託番号」のように表示事項を明記する）

受理官庁記入欄



この用紙は国際出願とともに受理した

権限のある職員

黒 可

国際事務局記入欄



この用紙が国際事務局に受理された日

15 APR 2004

権限のある職員

蓮池睦人

出願人又は代理人の書類記号 P04766900	国際出願番号 PCT/JP2004/004416
----------------------------	-----------------------------

寄託された微生物に関する表示
(PCT規則13の2)

A. 以下に示される表示は、明細書中に言及されている微生物に関するものである。

10 頁、 1~6 行

B. 寄託の表示

他の寄託が別紙に記載されている ☐

寄託機関の名称

独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センター

寄託機関のあて名（郵便番号及び国名を含む）

日本国茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6（郵便番号305-8566）

寄託の日付

平成16年(2004)2月3日

受託番号

FERM BP-08610

C. 追加の表示（該当しない場合には記載しない）

この情報は別紙に続いている ☐

微生物の試料の分譲は、
専門家に対してのみ行うことを、
出願人は要求する

D. この表示を行うための指定国（すべての指定国のために行わない場合）

SG

E. 追加事項の表示の届出（該当しない場合には記載しない）

下記の表示は後に国際事務局に届け出る予定である。（例えば「受託番号」のように表示事項を明記する）

受理官庁記入欄

☒ この用紙は国際出願とともに受理した

権限のある職員

梁 司

様式PCT/RO/134 (1992年7月)

国際事務局記入欄

☐ この用紙が国際事務局に受理された日

15 APR 2004

権限のある職員

蓮池 睦人

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004416

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C12P17/18, C07D471/20, A61K31/438, A61P43/00, A61P25/28,
25/18, 25/08, 25/22, 25/24, 25/20, 25/04, 11/06, 29/00,
1/04, 3/04, 9/10, 23/00, 3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C12P17/18, C07D471/20, A61K31/438

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/74813 A (ORTHO MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.), 11 October, 2001 (11.10.01), Full text & US 2001044439 A	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 April, 2004 (19.04.04)

Date of mailing of the international search report
11 May, 2004 (11.05.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/004416

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁷ C12P17/18, C07D471/20, A61K31/438, A61P43/00, A61P25/28, 25/18, 25/08, 25/22, 25/24, 25/20, 25/04, 11/06, 29/00, 1/04, 3/04, 9/10, 23/00, 3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁷ C12P17/18, C07D471/20, A61K31/438

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/74813 A (ORTHO MCNEIL PHARMACEUTICAL, IN C.) 2001. 10. 11, 文献全体 & US 2001044439 A	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 04. 2004

国際調査報告の発送日

11. 5. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4B

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3448